

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Пискун Д.В., Семенов В.М., Солодков А.П., Кутузова А.В.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. Конец прошлого века ознаменовался рядом открытий в медицине, но настоящим прорывом можно считать открытие молекулы оксида азота (NO), участвующей в регуляции целого ряда патологических и физиологических процессов в организме. Данное открытие позволило пересмотреть патофизиологию многих процессов и заболеваний и побудило к поиску новых подходов к их фармакологической коррекции. Одной из проблем в этой связи является усовершенствование терапии пневмоний, осложненных сосудистой недостаточностью (CH).

При разрушении бактериальных клеток выделяется эндотоксин, который связывается со специфическим белком плазмы, называемым липополисахарид (ЛПС)-связывающим протеином. Он образуется гепатоцитами и облегчает взаимодействие ЛПС с CD-14, которые в большом количестве располагаются на макрофагах. Взаимодействие липополисахаридов с CD-14 приводит к быстрому внутриклеточному тирозиновому фосфорилированию, что приводит в конечном итоге к синтезу ФНО- α , который является одним из основных медиаторов при сосудистой недостаточности. В свою очередь ФНО- α , цитокины, эндотоксины активируют индуцибельную NOS-II типа (iNOS-II типа), в результате чего активизируется синтез молекул оксида азота. Впервые iNOS была выделена из макрофагальных клеток мыши, а затем обнаружена в гладких мышцах сосудов крысы и человека, а также в гепатоцитах крысы [4]. Синтез NO представляет собой процесс пятиэлектронного окисления азота терминальной гуанидиновой группы L-аргинина, который контролируется ферментом NO-синтетазой [1]. Молекулы NO диффундируют в клетки гладких миоцитов сосудов. При этом происходит активация растворимой гуанилатциклазы и увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который снижает уровень внутриклеточного кальция, что сопровождается расслаблением гладкомышечных клеток и вазодилатацией. В физиологических условиях NO взаимодействует с молекулярным кислородом с образованием двуокси азота, причем в водных

растворах разлагается на нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-), которые могут служить показателями, отражающими нитрозативный стресс [3]. Негативное влияние на организм оксида азота реализуется как через сопряженную реакцию супероксидного анион-радикала с NO, так и через непосредственное активирующее действие супероксидного анион-радикала на перекисное окисление липидов (ПОЛ), что способствует возникновению оксидативного стресса [5].

Казалось бы, что применив нейтрализующие антитела или растворимые рецепторы к ФНО- α , как основному иммунному медиатору при СН, предотвратится дальнейший каскад реакций и мы справимся с этим патофизиологическим процессом. Однако клинические исследования по использованию данных веществ дали лишь отрицательный результат – увеличение смертности [2].

Поэтому для терапии данных пациентов должны использоваться препараты направленные на другие звенья патогенеза СН.

Цель работы – дать рекомендации по оптимизации лечения пациентов с пневмониями, осложненными развитием сосудистой недостаточности.

Материалы и методы. Для оценки показателей оксидативного стресса оценивался уровень диеновых конъюгатов, суммарная антиоксидантная активность плазмы в крови 32 больных с пневмониями, осложненными сосудистой недостаточностью, взятой на 1,3,6(7) сутки от момента возникновения СН.

Для оценки показателя нитрозативного стресса оценивался уровень нитритов/нитратов в крови 32 пациентов с пневмониями, осложненными СН, взятой на 1,3 и 6(7) сутки от момента возникновения СН.

Группу сравнения (контрольную) при проведении лабораторных исследований составили 32 практически здоровых донора.

Статистическую обработку данных проводили, рассчитывая среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней арифметической ($\pm m$). При сравнении средних величин совокупностей применяли критерий Стьюдента, позволяющий установить достоверность различий (p).

Результаты и обсуждение. При определении уровня диеновых конъюгатов, являющихся чувствительным тестом на выявление свободных радикалов либо ацилгидроперекисей (одних из первичных продуктов перекисного окисления липидов) оказалось, что в опытной группе в первые сутки определяемый показатель составил 51,72 нМ/г лип, а на третьи и к 6(7) суткам наблюдения 47,4 и 105,6 нМ/г лип

соответственно ($p < 0,05$). В группе доноров уровень диеновых конъюгатов составил 47,38 нМ/г лип.

При определении общей антиоксидантной активности плазмы оказалось, что в первые сутки от момента поступления у пациентов с сосудистой недостаточностью данный показатель составил 35,8%, на третьи сутки произошло его повышение до 40,6%, а к 6(7) суткам произошло его снижение до 27,9% ($p < 0,05$).

При оценке кинетики уровня нитритов/нитратов, отражающих нитрозативный стресс в организме, оказалось, что в первые сутки от момента поступления у пациентов опытной группы их концентрация в сыворотке составила 39,74 мкмоль/л, что оказалось намного выше, чем в контрольной группе – 21,8 мкмоль/л, а на третьи и 6-7 сутки у больных с сосудистой недостаточностью изучаемый показатель составил – 43,76 и 38,9 мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$).

Выводы.

1. У больных пневмониями, осложненными СН, наблюдается развитие оксидативного стресса, что приводит к свободнорадикальному повреждению биомакромолекул. Поэтому таким пациентам необходимо назначение антиоксидантов, особенно после третьего дня поступления в стационар, когда начинает снижаться общая антиоксидантная активность плазмы и нарастают процессы перекисного окисления липидов.

2. У пациентов с пневмониями, осложненными сосудистой недостаточностью, наблюдается развитие нитрозативного стресса. В связи с этим данной группе пациентов целесообразно назначение таких неселективных ингибиторов iNO-синтазы, как витамин B₁₂, трентал.

Литература

1. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2003. – Т. № 2, №2. – С. 5– 18.
2. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии / В. В. Мороз [и др.]. – Петрозаводск. – 2004. – С. 31–34.
3. Nathan, C. F. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity / C. F. Nathan, J. B. Hibbs // Current Opinion Immunol. – 1991. – Vol. 3. – P.65-70.
4. Sessa, W. C. The nitric oxide synthase family of proteins / W. C. Sessa // J. Vasc. Res. – 1994. – Vol. 31. – P. 131-143.
5. Squadrito, G. L. Oxidative chemistry of nitric oxide: The roles of superoxide, peroxynitrite and carbon dioxide / G. L. Squadrito, W. A. Pryor // Free Radical Biol. Med. – 1998. – Vol.25. – P.392-403.